

УДК 575.17.599.9

ПОЛИМОРФНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОМОТОРНОГО УЧАСТКА ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА D4 И ЧЕРТЫ ТЕМПЕРАМЕНТА У ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ИЗ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

© 2005 г. В. Е. Голиббет¹, И. К. Гриценко², М. В. Алфимова¹, Р. П. Эбштейн²¹ Научный Центр психического здоровья, Москва 113152; факс: (095) 952-89-40; e-mail: golimbet@online.ru² Scheinfeld Center of Human Genetics in the Social Sciences Department of Psychology Hebrew University Mt. Scopus, Jerusalem 91905, Israel

Поступила в редакцию 23.06.2004 г.

Ген дофаминавого рецептора *D4* является высокополиморфным геном, который, по данным ряда исследований, связан с чертами темперамента, характеризующими активность человека. Ранее была описана ассоциация полиморфного маркера *VNTR* в экзоне 3 и однонуклеотидного полиморфизма в области промотора с таким психологическим признаком, как поиск новизны, однако эти результаты были подтверждены не во всех последующих исследованиях, что предполагает возможное влияние других полиморфных участков этого гена. Цель настоящей работы – изучить влияние гена *DRD4* на черты темперамента человека, связанные с активностью у русских, используя в анализе ассоциаций три полиморфных маркера этого гена: –809G/A, –616C/G и –521C/T, и психологические признаки, измеряемые с помощью различных тестов. Генотипирование и психологическое обследование были проведены у 220 психически здоровых людей (131 человек без отягощенной психозами наследственности и 89 родственников больных психическими заболеваниями). Обнаружено, что у русских частота аллелей всех маркеров не отличалась существенно от величин, приведенных для европейских популяций. Исследуемые маркеры не находились в неравновесии по сцеплению. Выявлен значимый вклад генотипов –521 C/T и –809 G/A в выраженность экстраверсии (Личностный опросник Айзенка (EPI), $p = 0.0016$) и в варибельность оценок по шкале Социальной интроверсии (Методика многостороннего исследования личности (ММПИ), $p = 0.0085$). Генотипы –521 C/T и –616 C/G оказывали совместное влияние на оценки по шкале Гипомания ($p = 0.04$), а влияние их на экстраверсию было отмечено на уровне тенденции ($p = 0.054$). Таким образом, полученные результаты в целом подтверждают данные других исследований, в которых обнаружена ассоциация полиморфизма в области промотора гена *DRD4* с характеристиками темперамента, при этом нами показано, что эти характеристики относятся в основном к социальной активности. Снижение социальной активности связано преимущественно с носительством аллеля T(–521 C/T), который отличается низким уровнем транскрипции.

К настоящему времени получены убедительные доказательства, свидетельствующие о значимом вкладе наследственных факторов в индивидуально-психологические особенности человека, в том числе его темперамент. Согласно результатам психогенетических исследований, показатели наследуемости для черт темперамента составляют 30–60%; причем особенности темперамента, так же как и другие психологические свойства, являющиеся количественными характеристиками, зависят от суммарного влияния или взаимодействия многих генов с небольшими эффектами. Интенсивное изучение молекулярно-генетических предпосылок темперамента было связано с открытием генов, кодирующих белки, функции которых в биохимических процессах мозга известны. Соотнести эти гены с определенными чертами темперамента позволила психобиологическая модель индивидуальности С.Р. Клонинджера, который выделил 4 черты: “избегание вреда” (harm avoidance), “поиск новизны” (novelty seek-

ing), “зависимость от награды” (reward dependence) и “настойчивость” (persistence) и предположил связь “избегание вреда” с серотониновой системой мозга, “поиск новизны” – с дофаминовой, а “зависимость от награды” – с норадреналиновой. Для измерения этих черт он создал опросник Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), а позже – Temperament and Character Inventory (TCI). Люди с высокими значениями по шкале “избегание вреда” характеризуются антиципационной тревожностью, застенчивостью, утомляемостью, страхом перед опасностью и неизвестностью (противоположный полюс – оптимизм, смелость, энергичность). Индивиды с высокими оценками по шкале “поиск новизны” любопытны, импульсивны, раздражительны, склонны нарушать правила, преграждающие им доступ к тому, что, как они полагают, доставит удовольствие или позволит встряхнуться (противоположный полюс – конвенциальность, приверженность правилам). Индивиды с высокими оценками по шкале “зави-

симость от награды” с готовностью формируют теплые межличностные отношения, отзывчивы и сентиментальны (противоположный полюс – отчужденность, независимость, критичность). Люди с высокими и низкими оценками по шкале “настойчивость” различаются легкостью, с которой они отказываются от намеченной цели, встречая препятствия.

Следует отметить, что “поиск новизны” имеет сходство с характеристиками, которые включены в другие известные психологические модели индивидуальности. В частности, показано, что эта черта коррелирует с “экстраверсией” в модели Г. Айзенка (Личностный опросник Айзенка (EPI) [1, 2].

Первое подтверждение модели С.Р. Клонинджера было получено для гена дофаминового рецептора *D4* (*DRD4*). Ассоциацию полиморфного участка, представленного *VNTR* (48 п.о.) маркером в экзоне 3, с “поиском новизны” обнаружили Ebstein et al [2]. Оказалось, что для носителей аллельного варианта, представленного большим числом нуклеотидных повторов (“длинный аллель”), характерна исследовательская активность, стремление к поиску новых ощущений и тяга к риску по сравнению с теми, у кого был обнаружен “короткий аллель”.

Со времени первого сообщения аналогичные исследования проводились в различных популяциях, но результаты были неоднозначными. Были сделаны попытки объяснить полученные противоречия тем, что этот полиморфный участок находится в неравновесии по сцеплению с другим маркером, который в действительности и влияет на психологический признак. В контексте этого предположения интерес исследователей вызвали работы японских исследователей [3, 4], в которых были описаны несколько полиморфных участков, (в том числе $-809G/A$, $-616C/G$, $-521C/T$) в 5'-области гена *DRD4*. При этом один из них ($-809G/A$) был сцеплен с сайтом $-616C/G$, а также с участком *VNTR* в экзоне 3. При изучении влияния полиморфизма гена *DRD4* на его экспрессию Okuyama et al. [4]. нашли изменения в транскрипционной активности, связанные с нуклеотидными заменами в сайте $-521C/T$. Оказалось, что в случае вариантов, включающих аллель *T*, активность транскрипции была на 40% ниже по сравнению с наличием аллеля *C*.

Обнаружение функционального характера полиморфизма $-521C/T$, который, как было показано позднее [5, 6], оказался сцеплен с *VNTR* маркером, явилось основанием для изучения его связи с психологическими признаками. При оценке “поиска новизны” у носителей разных генотипов было показано, что аллель *C* связан с более высокими значениями этой черты личности у японцев [4]. Позднее аналогичная ассоциация была также

обнаружена Ronai et al. [7] у европеоидов, но не нашла подтверждения в двух других исследованиях европейских популяций [5, 6]. Результаты мета-анализа связи полиморфизма гена *DRD4* с этим признаком [8] подтвердили перспективность использования маркера $-521C/T$ при изучении генов, связанных с темпераментом.

Несколько исследований было посвящено изучению совместного влияния полиморфных маркеров на “поиск новизны” и сходные черты темперамента. При исследовании маркеров *VNTR* и $-521C/T$ и “поиска новизны” в корейской популяции, включающей только женщин, было установлено, что эти показатели выше у носителей аллеля *C* в присутствии длинного аллельного варианта маркера *VNTR* [9]. Совместное влияние тех же полиморфных маркеров на особенности темперамента описано Lakatos et al. [10], которые изучали реакцию на появление незнакомого человека (attachment disorganization) у новорожденных. При исследовании совместного вклада полиморфных маркеров ($-616C/G$ и $-521C/T$) в вариативность еще одной характеристики, коррелирующей с “поиском новизны”, а именно экстраверсии, у американцев африканского происхождения была обнаружена ассоциация генотипа *CC* ($-521C/T$) с этим признаком только у женщин [11].

Анализ приведенных выше данных позволяет предположить, что на связь полиморфных маркеров гена *DRD4* с чертами темперамента могут влиять самые различные факторы, в том числе гаплотип, пол, возраст, этнические различия и т.д. Традиционным стало упоминание в заключительной части научных работ, посвященных анализу ассоциаций полиморфизма генов с количественными признаками, о необходимости проведения дальнейших исследований, способных подтвердить или опровергнуть обнаруженную связь.

В настоящем исследовании также была сделана попытка продолжить изучение влияния гена *DRD4* на черты темперамента, в том числе “поиск новизны” и экстраверсию, и исследовать русскую популяцию, используя в анализе ассоциаций три полиморфных маркера этого гена, в частности $-809G/A$, $-616C/G$ и $-521C/T$, и различные психологические тесты.

Мы предположили, что генетические варианты *DRD4* связаны с оценками по следующим шкалам используемых тестов: 1) Экстраверсия (EPI); 2) Гипомания (Методика многостороннего исследования личности – русская адаптированная версия известного теста ММПИ); 3) Поиск новизны (ТСИ). Шкала экстраверсии измеряет тягу к социальным контактам, энергичность, позитивный эмоциональный настрой и отчасти импульсивность. Высокие (в пределах нормы) оценки по шкале Гипомания отражают высокую активность и высокую самооценку. Шкала Поиск но-

визны, как уже отмечалось, выявляет склонность к поиску новых впечатлений и риску, импульсивность и раздражительность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Генотипирование и психологическое обследование были проведены у 220 психически здоровых людей (131 человек, 56 мужчин, без отягощенной психозами наследственности, средний возраст 32.2 ± 12.9 лет, и 89 родственников больных психическими заболеваниями, 45 мужчин, средний возраст 45.7 ± 14.8 лет). Все обследуемые были этническими русскими жителями Москвы и Московской области. Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания и образование менее 8 классов. Участники были информированы о целях и процедуре исследования и дали согласие на участие в нем.

Для оценки личностных черт использовали русскоязычные версии следующих психологических тестов: EPI [12], MMPI [13], TCI [1]. EPI включает в себя 57 вопросов и позволяет оценить личностные характеристики по двум шкалам: Экстраверсия/Интроверсия и Невротизм (в диапазоне от 0 до 24 баллов). В качестве коррекционной шкалы присутствует шкала "Ложь". Тест MMPI содержит 377 утверждений и состоит из трех коррекционных шкал (L, F, K) и 10 клинических диагностиче-

ских шкал (Ипохондрия, Депрессия, Истерия, Психопатия, Мужественность-Женственность, Паранойя, Психастения, Шизофрения, Гипомания, Социальная интроверсия). Верхней границей нормальных колебаний принято считать 70 T-баллов. TCI включает в себя 125 вопросов и позволяет оценить выраженность четырех осей темперамента в структуре индивидуальности: поиск новизны, избегание вреда, зависимость от вознаграждения и настойчивость. Кроме того, он оценивает три оси характера: Самонаправленность, Сотрудничество, Трансцендентность Я. Тест переведен и адаптирован сотрудниками отдела психологии НЦПЗ РАМН.

ДНК из венозной крови выделяли фенол-хлороформным методом. На первом этапе осуществляли ПЦР участка ДНК, содержащего все 3 сайта, при следующих условиях: денатурация в течение 5 мин при 95°C , 35 циклов амплификации ($95^{\circ}\text{C} - 30$ с; $55^{\circ}\text{C} - 30$ с; $72^{\circ}\text{C} - 90$ с). На заключительной стадии образцы прогревали при 72°C 10 мин. Реакционная смесь содержала диметилсульфоксид (DMSO) в концентрации 10%. Полиморфизм выявляли на анализаторе ДНК ABI Prism 310 по методике и с реагентами набора "SnaPshot ddNTP Primer Extension Kit". Праймеры для амплификации и выявления полиморфизма представлены ниже.

Полиморфный маркер	Праймеры для амплификации участка, содержащего маркеры	Праймеры для выявления полиморфизма
-521C/T	GTCTTTCTCCTGGCCTCCC	CGCCTCGACCTCGYGCGC
-616C/G		5'(T) ₃₀ -GTGGTGGTCGCGGGGGCTGAG-3'
-809G/A	GACTCGCCTCGACCTCGT	CCCTGGGCAGGGGGTCCCGGGACCGGACAG

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона для оценки частот аллелей и генотипов (программа R × C), а также однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа. Для оценки частот гаплотипов применяли программу EH (Estimating Haplotype frequencies).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

В табл. 1 представлена частота аллелей и генотипов, а также уровень гетерозиготности для каждого полиморфного участка (-809G/A, -616C/G и -521C/T) гена DRD4. Изучение распределения генотипов показало, что для всех маркеров оно не отличалось от ожидаемого распределения Харди-Вайнберга. Также исследуемые маркеры не находились в неравновесии по сцеплению. Распределение аллелей и генотипов в группах, разделенных по половому признаку, было одинаковым.

Частота аллелей в локусе -521 C/T (0.44/0.56) не отличалась существенно от соответствующих величин, приведенных для европейских популяций [7], японцев (0.53/0.47) [4] и афроамериканцев (0.55/0.45) [11]. Однако отличия были значительны для маркера -809 G/A (0.59/0.41) по сравнению с частотой аллелей G и A у японцев (0.82/0.18) и для маркера -616 C/G (0.51/0.49) по сравнению с японцами (0.27/0.73) и афро-американцами (0.33/0.67). При этом в европейской популяции (венгры) [14] соотношение частот аллелей для маркера -616 C/G практически не отличалось (0.52/0.48) от полученных нами данных.

Использование многофакторного дисперсионного анализа для оценки влияния таких факторов, как генотип, пол и групповая принадлежность (родственники больных и лица без отягощенной наследственности по психическим заболеваниям), на психологические признаки показало, что два последних фактора оказывают существенное са-

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов *DRD4* в выборке русских из московской популяции

Полиморфный маркер	Частота аллелей		Частота генотипов			Уровень гетерозиготности, наблюдаемый/ожидаемый
	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>CC</i>	<i>TC</i>	<i>TT</i>	
-521 <i>C/T</i>	0.44	0.56	0.21(43)	0.48(110)	0.31(67)	0.49/0.64
-809 <i>G/A</i>	0.59	0.41	0.36(78)	0.46(100)	0.18(42)	0.46/0.48
-616 <i>C/G</i>	0.51	0.49	0.25(55)	0.53(116)	0.22(49)	0.53/0.5

Примечание. В скобках – число наблюдений.

мостоятельное влияние только на выраженность признаков, измеряемых ММРІ ($p = 0.0003$ и $p = 0.0009$ соответственно). Однако значимого эффекта взаимодействия групповой принадлежности и пола с генотипом на психологические признаки не обнаружено. Количественная оценка эффекта выборки показала, что его значение невелико и составляет для различных шкал 0.2–0.3.

Выявлен значимый вклад генотипов -521 *C/T* и 809 *G/A* в выраженность экстраверсии (EPI, $p = 0.0016$) и в вариабельность оценок по шкале Социальной интроверсии (ММРІ, $p = 0.0085$), оценивающей сходные характеристики, а именно, степень стремления к контактам с другими людьми. При этом самые низкие оценки по экстраверсии и самые высокие – по социальной интроверсии имели носители объединенных генотипов -521 *TC/-809GG* (8.6 ± 3.6 и 52.2 ± 10.8 соответственно) и -521 *TT/-809 AG* (9.6 ± 3.7 и 56 ± 13.3 соответственно). Генотипы -521 *C/T* и -616 *C/G* оказывали совместное влияние на оценки по шкале Гипомания ($p = 0.04$), а влияние их на экстраверсию было отмечено на уровне тенденции ($p = 0.054$). Наиболее низкие значения гипомании были отмечены у носителей генотипов -521 *TT/-616 CC* (52.3 ± 9.7) и -521 *TC/-616GC* (54.6 ± 10.3), а экстраверсии – для генотипов -521 *TT/-616GG* (9.6 ± 3.5) и -521 *TC/-616GC* (9.6 ± 3.6).

При проведении однофакторного дисперсионного анализа в общей выборке не было обнаружено ассоциации какого-либо генотипа с психологическими признаками – в табл. 2 и 3 представлены данные только для признаков, в выраженность которых значимый вклад вносили два полиморфных маркера. Проведение анализа отдельно для мужчин и женщин показало, что женщины с генотипами *TC* и *TT* (-521 *C/T*) имеют более низкие значения поиска новизны (8.6 ± 3.6), чем носительницы генотипа *CC* (11.2 ± 3.6), но различия не достигали уровня значимости ($p = 0.16$).

Таким образом, полученные нами результаты в целом подтверждают первоначально выдвинутую гипотезу об ассоциации полиморфизма в области промотора гена *DRD4* с признаками, харак-

теризующими общительность, энергичность, позитивный эмоциональный настрой, склонность к поиску новых впечатлений. Обнаруженная закономерность находится в соответствии с данными аналогичных исследований, проведенных в других популяциях и с использованием иных психологических тестов [4, 9, 11]. Следует подчеркнуть, что значимой связи этого гена с другими психологическими характеристиками, в частности с тревожностью, найдено не было.

При этом нами впервые обнаружено, что полиморфные маркеры (-521 *C/T*) и (-809 *G/A*) вносят совокупный вклад в выраженность экстраверсии у психически здоровых лиц без наследственного отягощения по эндогенным психозам и у психически здоровых родственников больных эндогенными психозами. Хотя данные не вполне совпадают для разных шкал, по-видимому, снижение социальной активности связано преимущественно с носительством аллеля *T*.

Тот факт, что лица с генотипами -521 *TC/-809GG* и -521 *TT/-809AG* имеют наименьшие значения экстраверсии, представляет также интерес в связи с полученными нами ранее результатами при исследовании больных шизофренией, у которых оценивали связь полиморфизма гена *DRD4* с выраженностью клинических симптомов. Оказалось, что у больных шизофренией женщин с генотипом -521 *TT/-809GG* позитивные симптомы были выражены сильнее, чем у носительниц других генотипов [15]. Известно, что личностные особенности больных шизофренией влияют на то, как пациенты справляются с болезнью, а также на ее прогноз [16]; при этом экстраверсия рассматривается в качестве признака, снижающего риск развития шизофрении [17]. По данным некоторых исследователей, более экстравертированные больные отличались менее выраженной позитивной и негативной симптоматикой и более благоприятным течением заболевания [18], а пациенты с высоким уровнем поиска новизны оценивали качество своей жизни выше и испытывали больше положительных эмоций [19]. С учетом этих данных можно предположить, что определенные

Таблица 2. Психологические характеристики, измеряемые с помощью тестов ЕРІ и ММРІ, и генотипы *DRD4* у психически здоровых лиц

Психологический признак и полиморфный маркер	Психически здоровые люди без наследственной отягощенности по эндогенным психозам			Психически здоровые родственники больных эндогенными психозами		
	Генотипы			Генотипы		
-521T/C	CC	TC	TT	CC	TC	TT
ЕРІ	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 69	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 28
Экстраверсия	11.7(4.1)	10.9(3.7)	11.9(3.8)	9.6(4.7)	9.4(3.5)	9.9(4.2)
ММРІ	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 66	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 30
Гипомания	60.8(10.6)	59.1(11.7)	57.5(11.9)	54.8(11.1)	52.9(9.4)	54.3(10.9)
Социальная интроверсия	49.3(12.4)	50.4(10.9)	49.8(12.6)	51.5(9)	50.2(11.3)	52.6(12.5)
-809G/A	GG	GA	AA	GG	GA	AA
ЕРІ	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 56	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 35	<i>n</i> = 11
Экстраверсия	11(4.2)	11.6(3.4)	11.4(3.8)	9.1(4.3)	9.7(3.5)	10.6(4.5)
ММРІ	<i>n</i> = 43	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 37	<i>n</i> = 13
Гипомания	57.7(9.4)	60.1(12.7)	59(12)	55.5(11.9)	53.4(11.8)	51.2(6.3)
Социальная интроверсия	50.4(11.3)	50.7(11.6)	48(12)	48.8(10.8)	52.6(10.5)	51.2(11.5)
-616C/G	GG	GC	CC	GG	GC	CC
ЕРІ	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 39	<i>n</i> = 18
Экстраверсия	11.3(3.6)	11.1(3.9)	11.7(4.1)	9.3(4.3)	9.4(3.9)	10.4(3.8)
ММРІ	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 64	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 18
Гипомания	60.3(13.1)	59.6(11.1)	57.7(11.1)	50.6(8.1)	54.8(10.6)	55.2(11.6)
Социальная интроверсия	48.4(11.1)	50.5(10.9)	50.9(13.6)	51.6(10.9)	50.4(10.6)	51.9(11.6)

Примечание. Приведены средние значения, в скобках – стандартное отклонение.

варианты гена *DRD4*, по всей вероятности, те, которые связаны с высоким уровнем экстраверсии и поиска новизны, оказывают протективное влияние на развитие, течение и исход шизофрении.

В заключение необходимо отметить ряд ограничений настоящего исследования, которые могли явиться причиной того, что в некоторых слу-

чаях ассоциация была отмечена в предполагаемом направлении, но лишь на уровне тенденции. К таким ограничениям следует отнести недостаточную мощность выборки, связанную с ее сравнительно небольшим объемом, а также возможное влияние эффекта выборки.

Работа частично поддержана грантом РФФИ (№ 04-04-48588).

Таблица 3. Выраженность “поиска новизны” у носителей разных генотипов *DRD4* в группе психически здоровых людей без наследственного отягощения по эндогенным психозам

Полиморфный маркер	Генотип (число наблюдений)		
	CC	TC	TT
-521C/T	CC (<i>n</i> = 17) 10.8(3.7)	TC (<i>n</i> = 35) 9.2(2.8)	TT (<i>n</i> = 17) 9.9(4.9)
-809G/A	GG (<i>n</i> = 25) 9.1(3.3)	AG (<i>n</i> = 33) 10.3(4.2)	AA (<i>n</i> = 11) 10(2.8)
-616C/G	GG (<i>n</i> = 12) 10.7(5.0)	GC (<i>n</i> = 41) 10.0(3.5)	CC (<i>n</i> = 32) 8.1(3.1)

Примечание. Приведены средние значения, в скобках – стандартное отклонение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cloninger C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants: a proposal // Arch. Gen. Psychiatry. 1987. V. 44. P. 573–588.
2. Ebstein R.P., Novick O., Umansky R. et al. Dopamine D4 receptor (*D4DR*) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking // Nat. Genet. 1996. V. 12. № 1. P. 78–80.
3. Mitsuyasu H., Ozawa H., Takeda Y., Fukumaki Y. Novel polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor (*DRD4*) gene // J. Hum. Genet. 1999. V. 44. P. 416–418.
4. Okuyama Y., Ishiguro H., Nankai m. et al. Identification of a polymorphism in the promoter region of *DRD4* associated with the human novelty seeking personality trait // Mol. Psychiatry. 2000. V. 5. P. 64–69.

5. Ekelund J., Suhonen J., Jarvelin M.R. et al. No association of the -521 C/T polymorphism in the promoter of *DRD4* with novelty seeking // *Mol. Psychiatry*. 2001. V. 6. № 6. P. 618–619.
6. Strobel A., Spinath F.M., Angleitner A. et al. Lack of association between polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene and personality // *Neuropsychobiology*. 2003. V. 47. № 1. P. 52–56.
7. Ronai Z., Szekely A., Nemoda Z. et al. Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the *DRD4* gene // *Mol. Psychiatry*. 2001. V. 6. № 1. P. 35–38.
8. Schinka J.A., Letsch E.A., Crawford F.C. *DRD4* and novelty seeking: results of meta-analyses // *Am. J. Med. Genet*. 2002. V. 114. № 6. P. 643–648.
9. Lee H.J., Lee H.S., Kim Y.K. et al. Allelic variants interaction of dopamine receptor D4 polymorphism correlate with personality traits in young Korean female population // *Am. J. Med. Genet*. 2003. V. 118B. № 1. P. 76–80.
10. Lakatos K., Nemoda Z., Toth I. et al. Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (*DRD4*) gene in attachment disorganization: interaction of the exon III 48-bp repeat and the -521 C/T promoter polymorphisms // *Mol. Psychiatry*. 2002. V. 7. № 1. P. 27–31.
11. Bookman E.B., Taylor R.E. Adams-Campbell L., Kittles R.A. *DRD4* promoter SNPs and gender effects on Extraversion in African Americans // *Mol. Psychiatry*. 2002. V. 7. № 7. P. 786–789.
12. Русалов В.М. Новый вариант адаптации личностного теста EPI // *Психологический журн*. 1987. Т. 8. № 1. С. 113–126.
13. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. М.: Медицина, 1976. 175 с.
14. Ronai Z., Szantai E., Szmola R. et al. A novel A/G SNP in the -615th position of the dopamine D4 receptor promoter region as a source of misgenotyping of the -616 C/G SNP // *Am. J. Med. Genet*. 2004. V. 126B. № 1. P. 74–78.
15. Gritsenko I.K., Golimbet V.E., Abramova L.I. et al. An associative study of *DRD4* gene polymorphisms in promoter region and clinical features of schizophrenic patients // *Am. J. Med. Genet*. 2004. V. 130B. № 1. P. 86.
16. Van Os J., Jones P.B. Neuroticism as a risk factor for schizophrenia // *Psychol. Med*. 2001. V. 31. № 6. P. 1129–1134.
17. Laurent A., Gilvarry C., Russell A., Murray R. Personality dimensions and neuropsychological performance in first-degree relatives of patients with schizophrenia and affective psychosis // *Schizopht Res*. 2002. V. 55. № 3. P. 239–248.
18. Lysaker P.H., Bell M.D., Kaplan E. et al. Personality and psychopathology in schizophrenia: the association between personality traits and symptoms // *Psychiatry*. 1999. V. 62. № 1. P. 36–48.
19. Ritsner M., Farkas H., Gibel A. Satisfaction with quality of life varies with temperament types of patients with schizophrenia // *J. Nerv. Ment. Dis*. 2003. V. 191. № 10. P. 668–674.